

University of Groningen

## Veertig jaar inwendige geneeskunde

Reitsma, W D

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1997

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Reitsma, W. D. (1997). *Veertig jaar inwendige geneeskunde*. Bohn, Stafleu, Van Loghum.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

## **Veertig jaar Inwendige Geneeskunde**

Mijnheer de Rector magnificus, Dames en Heren,

### **Inleiding**

In de tweede helft van deze eeuw is de wereld in vele opzichten grondig veranderd. Ontwikkelingen op technologisch gebied hebben daarbij een belangrijke rol gespeeld. We verplaatsen ons desgewenst binnen 24 uur naar de andere kant van de aarde. Er is sprake van een indrukwekkende economische groei, die althans in Nederland tot uiting komt in een sterk toegenomen welvaart. De gemiddelde levensverwachting bij de geboorte is in ons land tussen 1950 en 1990 voor mannen toegenomen met bijna 4 jaren en voor vrouwen met 7.5 jaren. De dreiging van een derde wereldoorlog die tientallen jaren een schaduw wierp over het dagelijks leven van veel mensen lijkt nu afgewend te zijn. Helaas beperken de veranderingen zich niet tot louter vooruitgang. De technologische vooruitgang gaat gepaard met een bedreiging van het milieu.

Onze toegenomen mobiliteit geeft aanleiding tot veel onrust in ons dagelijkse leven en is met name verantwoordelijk voor de verkeerscongestie die we elke dag in de ochtendspits meemaken. De dreiging van buitenaf van een derde wereldoorlog hebben we ingeruild voor een toegenomen onveiligheid op straat en zelfs in de eigen woning. Onze langere levensduur betekent niet louter vreugde, de laatste levensjaren worden vaak in betrekkelijk eenzaamheid doorgebracht in een verzorgingshuis of een verpleegtehuis.

De veranderingen die ik geschetst heb, hebben uiteraard ook een doorslaggevende invloed gehad op de ontwikkelingen binnen de geneeskunde. Rond 1960 was een grotere operatieve ingreep bij iemand boven de 70 jaar vaak technisch niet mogelijk. Nu worden vaak met succes grote operatieve ingrepen uitgevoerd bij bejaarden. In de tweede helft van onze eeuw is er een enorme vooruitgang geweest, zowel wat betreft ons inzicht in de ontstaanswijze van ziekteprocessen en mogelijkheden tot diagnostisch onderzoek, als ook wat betreft medicamenteus en chirurgisch ingrijpen.

Voorbeelden van vooruitgang in behandelingsmogelijkheden zijn de enorme vlucht die

Dotterprocedures en coronaire bypass chirurgie hebben genomen bij afwijkingen van de kransslagaderen van het hart en de transplantatiechirurgie aanvankelijk van de nier, maar later ook van de lever, het hart en de long.

De prognose van sommige ziekten is de laatste 50 jaar drastisch verbeterd. Daarbij kan gedacht worden aan de ziekte van Hodgkin en aan het seminoma testis. Ons inzicht in de behandelwijze van een enkele ziekte is helemaal gewijzigd. Patiënten, die in 1960 leden aan een zweer van de twaalfvingerige darm (het ulcus duodeni) moesten zes weken bedrust houden en werden behandeld met een dieet dat voornamelijk bestond uit melk en pap. Na een dergelijke kuur kwamen de klachten vaak terug, wat uiteindelijk veelal resulteerde in een operatie waarbij een groot deel van de maag werd verwijderd. Dit leidde vervolgens tot het frequent optreden van ernstige postoperatieve complicaties. Dit verhaal over het ulcus duodeni hoort nu reeds tot de historie van de geneeskunde. Nu weten we dat een bacterie, de *Helicobacter pylori*, een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van het ulcus. Een korte kuur van een combinatie van geneesmiddelen leidt bijna altijd tot genezing.

Ook in de gebruikte diagnostische methoden is veel veranderd. De galblaascontrastfoto is verdwenen uit het diagnostische arsenaal, dit geldt ook bijna voor de maagfoto en het intraveneuze pyelogram en in mindere mate voor de coloninloophfoto. Hiervoor in de plaats beschikken we nu over echografie, endoscopie, computertomografie, magnetic resonance imaging en afbeeldend isotopen onderzoek. Ontwikkelingen op het gebied van laboratorium- onderzoeksmethoden, zoals bijvoorbeeld de radio-immunologische bepalingmethoden, hebben de mogelijkheid geopend hele kleine hoeveelheden van een stof, bijvoorbeeld een hormoon, in het bloed aan te tonen. Hierdoor is in de zestiger en zeventiger jaren de kennis van de endocrinologie met sprongen vooruit gegaan.

De vooruitgang binnen de geneeskunde heeft ook zijn keerzijde. Te vaak leiden geavanceerde behandelingen wel tot een verlenging van het leven, maar laat de kwaliteit van de gewonnen levensdagen veel te wensen over. Geneeskunde is bovendien in die zin veranderd, dat artsen geconfronteerd worden met problemen, die veertig jaar geleden niet of nauwelijks bestonden. Onze snel veranderende maatschappij heeft tot gevolg, dat niet iedereen de ontwikkelingen kan bijhouden. Dit leidt er toe dat sommigen de zekerheden van een overzichtelijker structuur, zoals die vroeger bestond, zodanig missen dat ze de maatschappelijke structuren verlaten. In een aantal gevallen leidt dit er toe dat men zich

overgeeft aan een verslaving. Toen ik in 1964 het Rockefeller instituut in New York bezocht in verband met mijn belangstelling voor vrije vetzuren, liet mijn gastheer Dr. Dole mij een afdeling zien met patiënten, waarvan hij dacht dat ik ze in Nederland nooit zou zien. Ik dacht dat zelf ook. Het betrof een ziekenafdeling met verslaafden. Voor mij was dat op dat moment een volstrekt onbekend terrein. Helaas is momenteel waarschijnlijk het probleem van verslaving anno 1997 in Nederland groter dan in 1964 in New York. Een ziekte, die we toen niet kenden en die de uitdaging voor de geneeskunde sinds de tachtiger jaren genoemd mag worden, is de AIDS. Dit probleem is van een dusdanige omvang dat het het takenpakket van de internist duidelijk heeft veranderd. De verandering van de samenstelling van de bevolking als gevolg van immigratie en de toestroom van asielzoekers heeft de prevalentie van infectieziekten die eind zestiger jaren sterk was afgenomen, weer doen toenemen. Dit geldt met name voor tuberculose. Deze ontwikkeling betekent niet alleen een nieuwe uitdaging voor de geneeskunde, maar ook een bedreiging van de volksgezondheid.

Geneeskunde is de laatste veertig jaar een gecompliceerd vak geworden. Dit geldt ook voor het vakgebied inwendige geneeskunde. Omstreeks 1960 was het nog mogelijk de inwendige geneeskunde globaal te overzien. Dat lukt nu niet meer en daarmee is het probleem van de breed georiënteerde internist geschetst. Dit geldt in het bijzonder wanneer deze internist werkzaam is in een academisch ziekenhuis, waar hij omringd wordt door deelspecialisten, die op hun kleinere vakgebied een diepergaander kennis van zaken hebben. Toch is zelfs in een academisch ziekenhuis de positie van de algemene internist onomstreden. Hij is van bijzondere betekenis bij de diagnostiek en behandeling van de vaak oudere patiënt met tegelijkertijd meerdere aandoeningen. Dit geldt zeker ook ten aanzien van de patiënt die zich presenteert met een onduidelijk ziektebeeld, de zg. casus pro diagnosi. Naast deze algemene functie behoort de algemene internist een eigen speciaal belangstellingsgebied te hebben, waarbinnen hij niet alleen de nieuwe ontwikkelingen nauwlettend volgt, maar ook onderzoek verricht. Een dergelijk belangstellingsgebied zal dan meestal niet speciaal orgaan gericht zijn, maar ziektebeelden betreffen, waarbij meer orgaansystemen betrokken zijn. Vanuit die visie heeft mijn belangstelling zich in het bijzonder geconcentreerd rond suikerziekte (diabetes mellitus), vetstofwisselingsstoornissen en hoge bloeddruk (hypertensie).

Bij patiënten met type 2 diabetes mellitus, waartoe meer dan 90% van de patiënten met

diabetes behoren komen naast de afwijkingen van de glucosetofwisseling bijna altijd een afwijkende vetstofwisseling en een verhoogde bloeddruk voor. De combinatie van risicofactoren die bij deze patiënten bestaat, geeft aanleiding tot een sterk verhoogd risico op het optreden van afwijkingen van de kransvaten van het hart, maar ook in andere vaten. Ziekten van hart en vaten zijn dan ook in nog sterkere mate dan bij niet-diabetes patiënten de belangrijkste doodsoorzaak. Voor de totale bevolking geldt dat hart- en vaatziekten, ondanks een aanzienlijke daling van de sterfte aan coronaire hartziekten in de afgelopen twintig jaar, nog steeds doodsoorzaak nummer één is in Nederland. De daling bedraagt bij zowel mannen als vrouwen ongeveer 30%. Gerelateerd aan de leeftijd is de sterfte bij mannen aan coronaire hartziekten nog steeds aanzienlijk hoger dan bij vrouwen. Hierin bestaat ongeveer een leeftijdsverschil van 10 jaar. De sterfte bij mannen van 55 jaar aan een acuut hartinfarct is in prevalentie vergelijkbaar met die van vrouwen van 65 jaar.

De genoemde tendens tot dalen van hart- en vaatziekten wordt in meer westerse landen gezien en is met name zeer duidelijk aanwezig in de Verenigde Staten. De landen van Oost-Europa en de ontwikkelingslanden tonen daarentegen een duidelijke stijging.

Sinds de tijd, dat ik mijn werkzaamheden begon aan de Rijksuniversiteit Groningen en het Academisch Ziekenhuis, toen nog Algemeen Provinciaal Stads- en Academisch Ziekenhuis geheten is er veel veranderd, zowel wat betreft de behandeling van het hartinfarct als wat betreft de ideeën over risicofactoren, die kunnen bijdragen tot het ontstaan daarvan.

In 1960 was het nog zo dat de patiënt met een hartinfarct bedrust kreeg voorgeschreven, dat tegen de pijn op de borst morfine werd toegediend en verder als antistolling heparine werd gegeven. Daarna werd afgewacht, ritmebewaking bestond nog niet, terwijl ook reanimatie in die tijd althans bij ons nog niet werd toegepast.

In die behandeling is veel veranderd, bewaking op de coronary care unit, vroege pogingen tot revascularisatie, aggregatieremming van bloedplaatjes, een bètablokker tegen ritmestoornissen en een "angiotensin convertering enzyme" remmer tegen ongewenste hermodellering van de hartspier. Met deze behandelingsaanpak is de sterfte van het acute hartinfarct aanzienlijk afgenomen, hoewel we ons moeten realiseren, dat nog steeds 30 - 40% van de patiënten met een hartinfarct plotseling sterft en het ziekenhuis niet bereikt.

Dit behandelingsgebied is echter niet dat van de internist maar van de zeer gewaardeerde collega cardioloog. Wat ik vanmiddag met U wil bespreken zijn de risicofactoren, die kunnen leiden tot het hartinfarct, de behandelingsmogelijkheden van die risico's en de

behandeling in de jaren na het hartinfarct.

Hoge bloeddruk, een hoog cholesterolgehalte, suikerziekte en roken zijn wel het dodelijke kwartet genoemd, dat leidt tot hart- en vaatziekten. In 1960 was van deze risicofactoren weinig bekend. Hoge bloeddruk, met name een verhoogde onderdruk werd wel erkend als risicofactor voor hartziekten, de betekenis van cholesterol daarentegen was uiterst controversiëel. Bij diabetes mellitus werd meer gelet op het nauwkeurig volgen van het dieet, het afwegen van de voorgeschreven hoeveelheden voedsel en de hoeveelheden uitgescheiden suiker met de urine dan dat er belangstelling bestond voor de zogenaamde late complicaties. Natuurlijk waren complicaties, zoals retinopathie (netvliesafwijkingen) en voetproblemen wel bekend, maar ze waren of wel niet voor behandeling toegankelijk zoals de retinopathie of ze werden op een naar de huidige inzichten niet adequate manier behandeld. Roken was wel bekend als oorzaak van longcarcinoom, hoewel de meeste rokende collegae daar niet van overtuigd waren of er althans geen consequenties aan verbonden. Het verband tussen roken en hart- en vaatziekten met uitzondering van de ziekte van Buerger was niet bekend. Aan diabetes patiënten werd wel een streng dieetvoorschrift opgelegd, maar roken leverde volgens de medici geen bijzondere bedreiging voor deze groep patiënten op.

Ten aanzien van hoge bloeddruk, diabetes mellitus, afwijkingen van het cholesterol en het roken zijn onze opvattingen de afgelopen 40 jaar grondig gewijzigd. Ik zal een aantal belangrijke ontwikkelingen kort voor U beschrijven.

### **Hoge bloeddruk - Hypertensie**

Verouderde opvattingen zijn dat de zogenaamde onderdruk - de diastolische druk - het belangrijkste is en dat ten aanzien van de bovendruk - de systolische bloeddruk - geldt, dat een druk van 100 mm Hg plus de leeftijd in jaren aanvaardbaar is. Nu weten we dat de systolische bloeddruk als risicofactor zeker zo belangrijk is als de diastolische bloeddruk. Het verschijnsel, dat de systolische bloeddruk stijgt met het klimmen der jaren lijkt gebonden te zijn aan onze westerse levenswijze. De grenzen van wat normaal is zijn aangescherpt. Bij voorkeur bedraagt de bovendruk niet meer dan 140 mmHg en de onderdruk niet meer dan 90 mmHg. De diagnostische mogelijkheden om zg. secundaire

vormen van hoge bloeddruk te onderkennen, waarbij de oorzaak bijvoorbeeld in de nieren of de bijnieren is gelegen zijn sterk toegenomen. De vier belangrijkste geneesmiddelen voor de behandeling van hypertensie anno 1997, waren in het midden van de vijftiger jaren nog niet beschikbaar. In volgorde van ontwikkeling zijn dat thiazide- en lisdiuretica, bètareceptor blokkerende middelen, calcium antagonisten en blokkeerders van het angiotensine sine converterende enzym. Aan deze middelen is sinds twee jaar, een blokkeerder van de angiotensine II receptor toegevoegd. Met dit arsenaal van geneesmiddelen is het in het algemeen mogelijk een acceptabele bloeddruk te bereiken. Dit is een heel andere situatie dan rond 1960. Met de toen ter beschikking staande middelen was het vaak zo, dat wanneer in liggende houding een goede bloeddruk bereikt was, deze in staande houding te veel daalde met klachten van duizeligheid of eventueel collaberen. Was de bloeddruk in staande houding redelijk, dan was die liggend te hoog. Een nieuw inzicht op grond van uitgebreid onderzoek is, dat het ook zinvol is een geïsoleerde systolisch verhoogde bloeddruk, die vooral bij ouderen voorkomt, te behandelen. Stricte behandeling van hoge bloeddruk kan het risico op een apoplexie (beroerte) met 40% doen afnemen, terwijl er tevens een welis- waar geringere afname van coronaire hartziekte, van ongeveer 15%, optreedt.

### **Suikerziekte - diabetes mellitus**

Het onderscheid tussen twee typen diabetes mellitus - type I berustend op een immunologisch proces leidend tot destructie van de bètacellen van de eilandjes van Langerhans en type II gekenmerkt door insuline resistentie met daarnaast een stoornis van de insuline afgifte - was in deze vorm niet bekend in 1960. Wel wist men uit ervaring dat jonge mensen met diabetes mellitus altijd een behandeling met insuline nodig hadden, zg. juveniele diabetes mellitus en dat ouderen vaak konden volstaan met een caloriebeperkt dieet waaraan eventueel tabletten toegevoegd worden. Deze tabletten, sulfonylureumderivaten, waren sinds het midden van de vijftiger jaren beschikbaar. In die tijd werkten de Amerikaanse onderzoekers Berson en Yalow aan de ontwikkeling van een radio-immunologische bepaling van insuline in plasma. Zij waren degenen die aantoonde dat patiënten met ouderdomsdiabetes, zeker als ze overgewicht hadden, zelfs vrij hoge insuline spiegels in plasma hadden. Het principe van de radio-immunologische bepaling van insuline bleek

ook op andere eiwithormonen toepasbaar te zijn en heeft daardoor een enorme ontwikkeling in gang gezet voor het beschikbaar komen van diagnostische mogelijkheden binnen de endocrinologie. Voor de behandeling van diabetes mellitus veranderde er maar weinig door deze ontwikkeling. Wel werden de beschikbare insulinepreparaten verder gezuiverd en bleek de toediening van extreem hoge doseringen insuline bij de behandeling van diabetische ontregeling niet nodig te zijn.

Rond 1980 kwamen er wel voor de praktijk belangrijke nieuwe ontwikkelingen. Het werd mogelijk met behulp van strips snel en betrouwbaar bloedglucosewaarden te bepalen. De patiënt kon thuis zijn bloedsuikerdagcurve vastleggen. Toen bleek ook heel duidelijk hoe gebrekkig het reguleren van diabetes mellitus tot die tijd was geweest. Er kwamen regimes met toediening van kortwerkende insuline voor de maaltijden, aangepast aan de bestaande bloedglucosewaarde. Er kwamen insulinepennen en pompjes voor insuline toediening, die van jaar tot jaar technisch verbeterd werden. Bovendien was er een methode beschikbaar gekomen om een globale indruk te krijgen van de glucoseregeling in de voorafgaande weken door middel van het geglucoosyleerde hemoglobine. Het is aardig om in dit verband te vermelden dat een chemicus van de Groninger kinderkliniek, Dr. Huisman, reeds in het begin van de zestiger jaren aan de wieg van deze bepaling heeft gestaan.

Het werd nu mogelijk diabetes mellitus scherp te regelen. Dat scherp regelen zinvol was om het optreden van late complicaties van diabetes mellitus te doen afnemen werd voor type I diabetes mellitus pas in 1993 onomstotelijk bewezen door de DCCT trial (1). Daarmee was dan eindelijk een einde gekomen aan een decennia voortdurende controverse over het nut van scherp instellen van patiënten met van insuline afhankelijke diabetes mellitus. Eigenlijk waren er al jaren heel veel aanwijzingen dat een streven naar zo normaal mogelijke glucose waarden zinvol was, maar de sceptici wensten harde getallen te zien. Die waren er eindelijk in 1993.

Zelfcontrôle en aanpassingen van de insuline toediening openden de mogelijkheid om de strakke dieetvoorschriften te liberaliseren. Het was al bekend dat suiker de bloedglucose waarde zeker niet meer beïnvloedde dan een wel aanvaard volksvoedsel als aardappelen. Het absolute verbod van het gebruiken van suiker was daarmee verleden tijd. Dit had een aantal merkwaardige bij-effecten. Sommige patiënten maakten wel erg ruim gebruik van de geboden vrijheid, wat de bloedsuikerregeling niet ten goede kwam. Daarnaast hebben de publicaties in de kranten, dat diabetes patiënten wel suiker mochten gebruiken, zeker



schade berokkend aan de collecte van het Diabetes Fonds Nederland. Sommige gulle gevers meenden, dat met het opheffen van het suikerverbod ook het probleem van diabetes mellitus was opgelost en een bijdrage niet meer nodig was. Was het maar waar.

Diabetes mellitus blijft een moeilijk te behandelen ziekte met op den duur ernstige complicaties, die de levensduur van de diabetes patiënt bekorten ten opzichte van zijn leeftijdsgenoot zonder diabetes mellitus. Toch is er ook op dit punt veel bereikt. De mogelijkheid om beginnende nierschade te ontdekken door in de urine de uitscheiding te bepalen van kleine hoeveelheden albumine bestaat bijna 15 jaar (2). Het behandelen van patiënten met een geringe toename van albumine-uitscheiding zg. micro-albuminurie, zeker wanneer dit gepaard gaat met verhoogde bloeddruk heeft een gunstig effect, doordat het de achteruitgang van nierfunctie doet verminderen (3). Een dergelijk gunstig effect werd in 1993 aangetoond met behulp van de remmer van het angiotensine converterende enzym (ACE), captopril (4). Een vergelijkbaar effect werd ook gevonden bij gebruik van andere ACE-remmers. De incidentie van het optreden van deze ernstige complicatie lijkt althans bij type I diabetes mellitus de laatste jaren te zijn afgenomen.

Ook wat betreft de retinopathie is een grote vooruitgang geboekt door het beschikbaar komen van de lasercoagulatie. Progressie van diabetische netvliesafwijkingen kan hiermee sterk worden afgeremd. Ook ten aanzien van diabetische voetproblemen, die vaak leiden tot amputatie, wordt winst geboekt. Essentiële daarbij is de preventie door goede voetverzorging. Bij reeds opgetreden afwijkingen kan vaak veel ellende worden voorkomen door intensieve conservatieve behandeling, zonodig gecombineerd met sparende of reconstructieve chirurgie.

Ten aanzien van scherpe diabetes regeling en het daarmee ten dele voorkomen of uitstellen van complicaties is verreweg het meeste werk verricht ten aanzien van type I diabetes mellitus. De belangstelling voor type II diabetes mellitus is lange tijd achtergebleven bij type I. Het werd ten onrechte vaak beschouwd als een mildere vorm van diabetes mellitus. Juist bij deze groep patiënten komen ernstige stoornissen van de vetstofwisseling voor en bestaat er een duidelijke oversterfte aan cardiovasculaire aandoeningen, zoals het hartinfarct, de apoplexie en ook atherosclerose van de beenvaten vaak leidend tot amputaties. De doelstellingen voor de behandeling van diabetes mellitus zijn onlangs geformuleerd in de St. Vincent verklaring. Daarin wordt als streven o.a. aangegeven een vermindering van het aantal nieuwe gevallen van blindheid met tenminste 30%. Dit percentage geldt ook voor

het aantal patiënten dat nierinsufficiëntie ontwikkelt. Doelstellingen zijn verder een vermindering van het aantal amputaties wegens diabetisch gangreen met 50% en een vermindering van hart- en vaatziekten door een betere bestrijding van de risicofactoren bij diabetes patiënten.

Bij de behandeling van diabetes mellitus zal meer aandacht aan type II diabetes mellitus geschonken moeten worden. Niet alleen omdat 90% van alle diabetes patiënten tot dit type behoort, maar ook omdat er een toename van de prevalentie te verwachten is met het in toenemende mate optreden van overgewicht met de globalisering van westerse levenswoontes.

### **Het cholesterol**

In de afgelopen 40 jaar is het inzicht in de vetstofwisseling enorm toegenomen. De controverse die jarenlang heeft bestaan over de relatie tussen vetstofwisselingsstoornissen - in de lekenpers samengevat als het “cholesterol” - en hart- en vaatziekten is opgelost en verleden tijd. Bovendien is sinds kort bewezen dat medicamenteus ingrijpen effect heeft.

In de eerste vijf nummers van de New England Journal of Medicine in 1967 geven D.S. Fredrickson en medewerkers een overzicht van het vettransport in lipoproteïnen, de onderlinge samenhang tussen verschillende vetfracties en een indeling van ziektebeelden. Deze vijf artikelen horen met recht tot de klassieke publicaties over de vetstofwisseling (5). In de jaren daarna werd veel aandacht geschonken aan de betekenis van de eiwitcomponent van de lipoproteïnen, de apolipoproteïnen, die een rol spelen bij de vorming van de lipoproteïne deeltjes, de beïnvloeding van de omzetting door enzymen en de binding aan celreceptoren. In 1973 publiceerden Goldstein en Brown een artikel waarin zij een defect aantoonde in de regeling van het enzym 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzym A reductase bij familiale hypercholesterolemie wat leidde tot een verhoogde productie van cholesterol in fibroblasten. Dit leidde tot de onderkenning van de rol van de LDL (low density lipoprotein) receptor voor de opname van cholesterol in de cel (6) en de betekenis van een afwijking van de receptor voor het ontstaan van atherosclerose bij familiale hypercholesterolemie (7). Een stoornis van de LDL-receptor leidt tot een gestoorde opname van cholesterol in de cel, een verhoogde synthese van cholesterol in de cel, een verhoogd cholesterol gehalte in het bloed en atherosclerose. Brown en Goldstein kregen in 1986

voor hun baanbrekend werk de Nobel prijs.

Omstreeks 1980 wisten we, dat er een lipoproteïne-fractie was, die cholesterol naar de weefsels toevoerde (het LDL) en een fractie die cholesterol terugvoerde van de weefsels, direct of via andere vetfracties, naar de lever (het HDL - high density lipoprotein). Een verhoging van de fracties, die zorgen voor de aanvoer van cholesterol verhoogt het risico op atherosclerose, een verhoging van de fractie die zorgt voor de afvoer vermindert dit risico. Het totale cholesterol wordt bepaald door de som van de fracties, waarin risico verhogende elementen en risico verminderende elementen vertegenwoordigd zijn. Het moge duidelijk zijn, dat dit de voorspellende waarde van het totale cholesterol als cardiovasculaire risicofactor doet verminderen en dat een profiel waarbij de aparte fracties bepaald zijn een betere voorspellende waarde heeft. Hoewel het verhoogde risico op cardiovasculaire afwijkingen bij bepaalde afwijkingen van de vetstofwisseling eind jaren 80 door vrijwel iedereen werd onderkend heeft het nog lang geduurd voordat bewezen werd dat behandeling niet alleen hielp om de cardiovasculaire mortaliteit te reduceren, maar ook een gunstig effect had op de totale mortaliteit. In 1994 verscheen de Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S) (8). In deze studie werd aangetoond dat bij mannen en vrouwen, die een hartinfarct hadden doorgemaakt, het verlagen van het cholesterol met behulp van de hydroxy-methylglutaryl coenzym A (HMG coA) reductase remmer simvastatine na 5.4 jaar leidde tot een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit van 42% en van de totale mortaliteit van 30%. Dit effect werd gezien bij mannen, maar ook bij vrouwen, bij mensen beneden 60 jaar, maar ook daarboven. De uitgangscholesterolwaarde varieerde van 5.5 - 8 mmol/l.

Een jaar later in 1995 werd een vergelijkbare studie gepubliceerd, waarbij een andere HMG coA reductase remmer het pravastatine werd gebruikt (9). Het betrof hier mannen die woonden in het westen van Schotland, die geen infarct hadden doorgemaakt, maar wel een verhoogd risico hadden op grond van een verhoogd cholesterol ( $> 6.5$  mmol/l), terwijl 44% van hen rookte en 15% hoge bloeddruk had. Ook in deze groep leidde de behandeling tot een afname van het cardiovasculaire risico en de totale mortaliteit. De winst was in absolute zin geringer dan in de Scandinavische studie omdat het risico op zich in deze groep geringer was. Hoe hoger het risico in een groep hoe meer winst er te behalen is bij behandeling. De relatieve afname van de mortaliteit was in beide studies vergelijkbaar. Met deze beide studies was bewezen dat secundaire preventie (de simvastatine studie bij

mensen, die een infarct hadden gehad), maar ook primaire preventie bij mannen met een verhoogd risico maar nog geen cardiovasculaire complicatie, zinvol is.

Na deze beide studies is een derde studie afgerond de CARE studie (cholesterol and recurrent events studie), waarbij weer sprake is van een secundaire preventie, dus na een infarct, met als medicament pravastatine. Ook deze studie toont gunstige resultaten en is met name interessant omdat de uitgangscholesterolwaarde lager was dan in de Scandinavische studie (in de CARE studie cholesterol < 6.2 mmol/l, gemiddeld 5.4 mmol/l)(10). In de Scandinavian Simvastatin Survival Study was het al opgevallen, dat de uitgangscholesterol waarde voor het instellen van de behandeling niet van betekenis is voor het uiteindelijke resultaat. Dit zou kunnen betekenen, die iemand, die een infarct heeft doorgemaakt bewezen heeft, dat zijn vaatwand beschadigd is geraakt door de bij die patiënt heersende cholesterolspiegel en dat dan de absolute hoogte van die spiegel van weinig betekenis is voor de beslissing om wel of niet te behandelen met een cholesterol synthese remmer.

In ieder geval is hiermee duidelijk dat niet alleen het cholesterol maar ook de reactie van de binnenbekleding van de vaatwand - het endotheel - hierop, bepalend is voor het optreden van vaatwandschade. Het endotheel heeft de afgelopen jaren heel veel belangstelling gekregen. De totale oppervlakte van het endotheel van al onze vaten is ongeveer die van een voetbalveld. Vroeger werd het endotheel als een betrekkelijk inert weefsel beschouwd. Nu weten we dat er in het endotheel stoffen gemaakt worden, die leiden tot verwijding en vernauwing van kleine bloedvaten, adhesie van lipoproteïnen, witte bloedcellen en bloedplaatjes en dat het atherosclerose proces daar ontstaat. Bij dat atherosclerose proces spelen ontstekingsachtige veranderingen een rol. De afwijking die ontstaat kan meer of minder stabiel zijn. Verse nieuw ontstane zo geheten plaques zijn minder stabiel en neigen tot ruptureren, waarbij de inhoud vrijkomt. Dit zet de thrombocytenaggregatie en stollingscascade in gang en leidt zo tot de afsluitende thrombus, die het infarct veroorzaakt. Oudere lesies, die beter georganiseerd zijn en afgedekt zijn met een fibreuze kap zijn minder kwetsbaar en daarom minder gevaarlijk.

Omdat verse lesies het grootste risico vormen kan therapeutisch ingrijpen binnen betrekkelijk korte tijd aantoonbaar succes hebben. Een verlaging van het cholesterolgehalte van het bloed leidt al na 5.5 maanden tot een verbetering van de endotheelfunctie (11). Wat betreft het optreden van nieuwe cardiovasculaire ziekte-uitingen begint al na ongeveer een jaar een verschil op te treden tussen de behandelde en niet-behandelde groepen. Dit zelfde zien

we bij degenen, die ophouden met roken. Een tot twee jaar na het stoppen van het roken neemt het cardiovasculaire risico van de ex-roker af. Dit brengt mij bij de laatste te bespreken risicofactor: het roken.

## **Roken**

Roken heeft een aantal schadelijke effecten, die risico verhogend werken voor het optreden van hart- en vaatziekten. Daarnaast verhoogt roken het risico op longkanker, keelkanker en blaaskanker.

Bij de eerste sigaret die de roker 's ochtends opsteekt, loopt de bloeddruk kortdurend op. Bij rokers lijdt het endotheel aantoonbare schade wat leidt tot een toegenomen neiging tot constrictie en een afgenomen neiging tot dilatatie. Er is een verminderde gevoeligheid voor het effect van insuline (insuline resistentie). Dit gaat gepaard met vetstofwisselingsstoornissen, zoals een verhoging van triglyceriden en een verlaging van het high density lipoproteïne. Roken versterkt de oxydatie van o.a. LDL, wat leidt tot beschadigd LDL. Dit wordt opgenomen in het endotheel en bevordert het ontstaan van atherosclerose. Het HDL lijkt ook kwetsbaarder te worden en wordt versneld afgebroken. Roken is daarom een zeer belangrijke risicofactor (12). Van de Britse dokters, die niet roken bereikt ongeveer 80% de 70 jarige leeftijd, voor de rokers is dat slechts 60%. De jaarlijkse sterfte als gevolg van tabakgebruik in de westerse wereld betreft ongeveer 1.500.000 mannen en 500.000 vrouwen. De getallen van de ontwikkelingslanden zijn minder bekend, maar met de huidige ontwikkeling van de rookgewoonten met name in ontwikkelingslanden lijkt het dat in 2025 wereldwijd jaarlijks 10.000.000 mensen zullen sterven als gevolg van roken.

Het is dus van eminent belang de strijd tegen het roken voort te zetten (13).

## **Combinaties van en samenhang tussen risicofactoren**

Sinds 1949 wordt in het stadje Framingham in de staat Massachusetts in de Verenigde Staten bevolkingsonderzoek gedaan naar het ontstaan van coronaire hartziekten en de risicofactoren, die daarbij betrokken zijn. Uit dat onderzoek kwam niet alleen naar voren, dat een verhoogd gehalte aan cholesterol, een te hoge bloeddruk, het hebben van diabetes mellitus en roken ieder voor zich een risico vormen voor cardiovasculaire ziekte en dood,

maar ook dat deze risico's indien aanwezig elkaar versterken. De combinatie van risicofactoren leidt tot een groter risico dan de som van de risico's, die verbonden zijn aan iedere aparte risicofactor en helaas is het samengaan van risicofactoren geen toevallige samenloop van omstandigheden (14).

In de begin zeventiger jaren voerde de Amerikaanse internist Gerard Reaven een betrekkelijk eenzame strijd bij de verdediging van de opvatting, dat insulineresistentie of ongevoeligheid voor het effect van insuline een vroege uiting was van het optreden van type II diabetes mellitus. In de daarop volgende jaren kwamen er steeds meer gegevens beschikbaar, die er op wezen, dat insulineresistentie een veel voorkomend probleem was. Dit ging gepaard met een combinatie van stofwisselingsafwijkingen, die een cardiovasculair risico vormden (15). Dit ziektebeeld, ook wel het internistische metabole syndroom X genoemd, bestaat uit een aantal samenhangende metabole afwijkingen: ongevoeligheid voor het effect van insuline, met als gevolg hoge insuline spiegels licht gestoorde glucosetofwisseling, hoge bloeddruk, stoornissen van de vetstofwisseling, stollingsstoornissen, met name stoornissen in het oplossen van gevormd fibrine en een verhoogd urinezuur gehalte in het bloed. De ongevoeligheid voor insuline komt vooral maar niet uitsluitend voor bij mensen met overgewicht. In het bijzonder treft dit mensen met vetophoping in het bovenbuiksgebied, het type overgewicht dat vooral bij mannen wordt gezien. Het wordt ook wel het appelmodel genoemd in tegenstelling tot het peermodel, waarmee vetophoping rond de heupen wordt bedoeld. Dit laatste model komt meer bij vrouwen voor. Het heeft minder stofwisselingsconsequenties en lijkt daarom een geringer risico te vormen.

Ongeveer 25% van de bevolking heeft insulineresistentie. Wanneer deze mensen te dik worden lopen ze een groot risico het metabole syndroom te ontwikkelen dat ik zo juist heb beschreven. Ze hebben dan een combinatie van risicofactoren, die samen een groot gevaar vormen voor het ontstaan van atherosclerose. Het percentage mensen dat overgewicht ontwikkelt in onze maatschappij van overvloed neemt toe. Dit zal een ongunstige invloed uitoefenen op de prevalentie van type 2 diabetes mellitus en hart- en vaatziekten.

In 1994 leden in de hele wereld ongeveer 110 miljoen mensen aan diabetes mellitus, in het jaar 2000 zullen dat er ongeveer 175 miljoen zijn, terwijl de voorspelling voor het jaar 2010 in de buurt komt van 240 miljoen. Patiënten met diabetes mellitus hebben een 2 tot 4 maal verhoogd risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire complicaties. In aansluiting aan een myocardinfarct is de mortaliteit van diabetes patiënten ten opzichte van niet-

diabeten ongeveer verdubbeld. De mortaliteit na een infarct bedraagt na vijf jaar bij mannen met diabetes ongeveer 50%, bij vrouwen is dit zelfs 60%. Het is dan ook niet verwonderlijk dat uit een subanalyse van de 4 S studie gebleken is dat behandeling met de HMG coA reductase remmer simvastatine ook gunstig is bij patiënten met diabetes die een hartinfarct hebben doorgemaakt (16). Het verhoogde risico dat diabetici, ook als ze nog geen hartinfarct hebben doorgemaakt, lopen op het ontwikkelen van atherosclerotische vaatafwijkingen rechtvaardigen mijns inziens lipiden verlagende therapie als preventieve behandeling. Dit geldt zeker als er een afwijking van de vetstofwisseling is aangetoond.

### **Erfelijke aanleg en omgevingsfactoren**

Niet iedereen die zijn leven lang rookt, overlijdt aan longkanker of een hartinfarct. Een enkeling wordt zelfs heel oud ondanks het feit dat hij rookt. Ik denk daarbij bijvoorbeeld aan Churchill, die hoewel hij altijd sigaren rookte een aanzienlijke leeftijd heeft bereikt. Door zo oud te worden heeft hij de antirook campagne veel schade berokkend, maar heeft hij ook bewezen, dat niet iedereen even gevoelig is voor schadelijke invloeden, die van buiten af komen. Niet iedereen die extreem dik is, krijgt type II diabetes mellitus, hypertensie of vetstofwisselingsstoornissen. Bij praktisch ieder ziektebeeld spelen zowel erfelijke aanleg als omgevingsfactoren een rol. Soms is de erfelijke aanleg overheersend, zoals bij de familiale hypercholesterolemie. Vaak zijn omgevingsfactoren eveneens van groot belang. Type II diabetes mellitus is een sterk erfelijk bepaalde ziekte. Van eenenig tweelingen, waarvan de een op latere leeftijd type II diabetes mellitus ontwikkelt, is de kans voor de ander om ook type II diabetes mellitus te krijgen 90%. Toch spelen bij het manifest worden van dit type suikerziekte omgevingsfactoren een belangrijke rol. In tijden van voedsel schaarste neemt de prevalentie van type II diabetes mellitus af, in tijden van overvloed neemt de prevalentie toe. We zien een explosieve toename van diabetes mellitus in ontwikkelingslanden waar de welvaart toeneemt. In de welvarende stad-staat Singapore neemt de diabetes prevalentie sterk toe van 1.9% in 1975 tot 8.6% in 1992. Pima Indianen hebben een sterke erfelijke aanleg voor het krijgen van type II diabetes. Hoewel de genetische achtergrond van de Pima Indianen in de Verenigde Staten en Mexico waarschijnlijk niet zo verschillend is, komt diabetes mellitus bij de Pima Indianen in de Verenigde Staten veel meer voor dan in Mexico. Dit hangt waarschijnlijk samen met

verschillen in eetgewoonten.

In het laatste decennium is het door moleculair biologische technieken mogelijk geworden de genetische achtergrond van een aantal ziektebeelden in kaart te brengen. Dit maakt het mogelijk het risico in te schatten dat iemand loopt om een bepaalde ziekte te ontwikkelen, maar ook om de betekenis van omgevingsfactoren op de bestaande erfelijke aanleg nader te karakteriseren.

De genetische predispositie heeft invloed op de spiegels van plasma lipiden, het stollings-systeem, het optreden van hoge bloeddruk en diabetes mellitus, maar bepaalt ook de kwaliteit van ons endotheel en zelfs de stabiliteit en integriteit van de atherosclerotische plaque, die we ontwikkelen. Omgevingsfactoren zoals onze eetgewoonten, lichaamsbeweging en het al of niet roken bepalen in welke mate bij een erfelijke predispositie schade optreedt. Er ontstaan nu mogelijkheden om mensen te karakteriseren, die meer of minder risico lopen bepaalde afwijkingen te ontwikkelen.

Het streven van de moderne mens is om lang, en bij voorkeur gezond, te leven.

Aan de erfelijke aanleg, die we mee krijgen kunnen we niet veel veranderen. Aan een gezonde levenswijze kunnen we wel een bijdrage leveren. Die zou moeten bestaan uit een gematigd voedingspatroon, voldoende lichaamsbeweging en het niet-roken. Om U niet alle genoegens te ontnemen lijkt het er op dat een gematigd gebruik van alcohol in de zin van een of twee eenheden per dag voor de meesten onder U gunstig kan zijn.

### **Slotbeschouwing**

De vooruitgang van de geneeskunde in de afgelopen veertig jaar berust op fundamenteel onderzoek wat inzicht heeft verschaft over pathofysiologische processen, de pathogenese van ziekten, de moleculair biologische achtergrond van al deze processen en tenslotte maar zeker niet op de laatste plaats de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen. In het midden van deze eeuw was de geneeskunde gebaseerd op de opvattingen die beroemde ervaren klinici uitdroegen. Vele van die opvattingen zijn achteraf gebleken niet juist te zijn. Ze zijn door de vooruitgang van de geneeskunde achterhaald. Nu leven we in de periode van de "evidence based medicine". Behandelingsstrategieën worden getoetst aan de hand van



omvangrijke geprotocolleerde studies. Ik heb U er een aantal van genoemd: de stricte behandeling met insuline bij type I diabetes mellitus, de behandeling van hoge bloeddruk en de behandeling met cholesterol synthese remmers van patiënten die een hartinfarct hebben doorgemaakt of een groot risico daarop lopen. In de komende jaren zijn meer van dit soort studies te verwachten.

Geneeskunde en zeker ook de inwendige geneeskunde is volop in beweging. De veranderingen in onze wereld voltrekken zich steeds sneller, ook binnen de geneeskunde. De komende jaren zullen vele nieuwe ontwikkelingen te zien geven. Dit geldt voor het fundamentele wetenschappelijke onderzoek bijvoorbeeld op het gebied van de moleculaire genetica, maar ook voor het beschikbaar komen van nieuwe geneesmiddelen. Gelukkig is er ook iets wat blijft en wat niet aan verandering onderhevig is. Dat is het gesprek met de patiënt, de anamnese, het lichamelijk onderzoek en het opstellen van een waarschijnlijkheidsdiagnose. Deze basale handelingen zijn bepalend voor het verdere onderzoek. Een goed opgeleide arts zal uit de mogelijkheden voor verder onderzoek de juiste keuze kunnen maken en geen onnodig onderzoek laten verrichten. Met deze werkwijze moet het ook in de toekomst mogelijk zijn bij iedere patiënt, dat onderzoek te verrichten wat hij nodig heeft en die behandeling te geven waar hij recht op heeft zonder budgetbeperkingen.

Aan het einde van mijn afscheidscollege gekomen wil ik een aantal mensen bedanken voor de samenwerking in de afgelopen jaren.

Als eerste wil ik Dr. H.G. Kreeftenberg noemen, beste Herman. Wij hebben 20 jaren in goede harmonie samengewerkt. Jij hebt je met overgave ingezet voor de algemene interne geneeskunde. Sinds een paar jaar ben je de centrale man in het onderwijs van de interne geneeskunde. Ik heb grote bewondering voor de wijze, waarop je vorm geeft aan dat onderwijs.

Dr. L.H. van Essen, beste Lammert. Ook met jou heb ik bijna 20 jaren buitengewoon prettig gewerkt. Je bent een allround algemeen internist. Je speelt een belangrijke rol bij de vorming van de assistenten in opleiding. Je gevoel voor systematiek en je praktische

aanpak van patiëntenproblemen zijn daarbij kenmerkend. Voor je steun bij de opleiding in je functie van waarnemend opleider wil ik je van harte bedanken.

Dr. A.J. Smit, beste Andries. Jij bent degene die een belangrijke rol heeft gespeeld in het onderzoek van de algemene interne geneeskunde. Je hebt de succesvolle onderzoekslijn rond dopamine opgezet. Het vaatlaboratorium is onder jouw leiding geworden tot een essentieel onderdeel van de algemene interne geneeskunde. Ik verwacht dat jij ook in de toekomst de stuwende kracht achter het onderzoek zult blijven.

Dr. A.R.J. Girbes, beste Armand. Onze eerste contacten dateren uit de tijd toen je met tomeloze energie bezig was met je proefschrift over dopamine agonisten. Na de promotie ben je niet alleen doorgegaan met onderzoek, maar heb je je ook ontwikkeld tot een bekwame intensive care internist. Ik verwacht, dat je nog een goede carrière tegemoet gaat.

Prof.Dr. P.A. de Graeff, beste Pieter. Jij hebt gekozen voor een deel van het vak wat ook altijd mijn belangstelling heeft gehad, de farmacotherapie. Jij zult ongetwijfeld het negatieve beeld, dat er bestaat over de kennis van de Groninger student op het gebied van de farmacotherapie doen verdwijnen. Van de humorvolle wijze, waarop jij tegen het leven aankijkt, heb ik niet alleen genoten, maar ook wat geleerd.

De persoonlijke contacten die ik met jullie allen heb stel ik zeer op prijs. Ik hoop die in de toekomst te continueren.

De secretariële hulp, gedurende 13 jaren van mevrouw van Braam, beste Floor, is voor mijn functioneren onontbeerlijk geweest. De laatste jaren hebben ook mevrouw Keyser, beste Aileen, en mevrouw Park, beste Renske een belangrijke bijdrage geleverd. Ik zal jullie drieën in meer dan één opzicht missen.

Mijn speciale belangstelling voor de endocrinologie die al dateert uit mijn opleidingstijd, is nooit helemaal verloren gegaan. Ik heb de intensievere samenwerking, die de laatste jaren met de afdeling endocrinologie weer ontstaan is dan ook zeer gewaardeerd. In dit verband wil ik het hoofd van die afdeling dr. R.P.F. Dullaart, beste Robin en dr. T.P. Links, lieve Thera van harte danken voor de prettige samenwerking.

Prof.Dr. N.H. Mulder, beste Nanno. Jij hebt vorig jaar belangeloos het vakgroepsvoorzitterschap van de inwendige geneeskunde op je genomen. Je bent ook bereid geweest te zorgen voor continuïteit van de opleiding. Ik wil daar graag op deze plaats mijn waardering voor uitspreken.

De assistent geneeskundigen in opleiding tot internist. Op de functie waarin ik als opleider de afgelopen 11 jaren heb mogen bijdragen aan jullie vorming tot internist kijk ik met heel veel genoegen terug. Ik heb dat beschouwd als mijn belangrijkste en plezierigste taak in de laatste jaren van mijn loopbaan. Ik wens jullie veel succes in de toekomst.

In een vroegere fase was ik vooral betrokken bij het onderwijs aan studenten. Aan de contacten met hen bewaar ik zeer prettige herinneringen.

Terugkijkend kan ik zeggen, dat ik bevoorrecht ben geweest wat betreft de mensen met wie ik dagelijks heb mogen werken. Ik neem dan ook met enige weemoed afscheid van mijn werkzame leven. Dat ik hier nog in een redelijke conditie voor U sta heb ik in belangrijke mate te danken aan de conditietraining op maandagavond onder leiding van de directeur van de ACLO de heer P. Tilstra. Beste Pieter, ik stel die uurtjes onder jouw leiding zeer op prijs. De universiteit bedank ik in de persoon van de Rector magnificus voor de mogelijkheid die hiermee geboden wordt om het cardiovasculaire risico wat te beperken.

Lieve Willy, de afgelopen 15 jaren hebben wij naar ons idee hard gewerkt. Dat geldt zeker voor jou gezien de functie die jij als kinderarts had op de afdeling kindernefrologie. Dit ging bovendien met te veel diensten gepaard. Jij bent mij meer dan wie ook tot voorbeeld geweest. We hebben gelukkig ook heel veel aangename dingen buiten het werk kunnen doen. Dat wordt onze toekomst. Ik hoop dat we er nog lang van mogen genieten.

Ik heb gezegd.

Groningen, Juli, 1997.

## Literatuur

1. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993, 329: 977-986.
2. Mogensen CE, Christensen CK, Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Eng J Med* 1984, 311: 89-93
3. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svendsen PAA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983, ii: 1175-1178.
4. Lewis EJ, Hunsicker IG, Bain RP et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Eng J Med* 1993, 329: 1456-1462.
5. Fredrickson DS, Levy RI, Lees RS. Fat transport in lipoproteins-an integrated approach to mechanisms and disorders. *N Eng J Med* 1967, 276: 34-44, 94-103, 148-156, 215-224, 273-281.
6. Brown MS, Faust JR, Goldstein JL. Role of the low density lipoprotein receptor in regulating the content of free and esterified cholesterol in human fibroblasts. *J Clin Invest* 1975, 55, 783-793.
7. Brown MS and Goldstein JL. How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. *Scientific American*, 1984, 251: 58-66.
8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994, 344: 1383-1389.
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1995, 333: 1301-1307.
10. Sachs FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996, 335: 1001-1009.
11. Treasure CB, Keen L, Weintraub WS et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 1995, 332: 481-487.
12. Woolf N, Pittilo RM, Rowles PM et al. Cigarette smoking and atherosclerosis. In:

Cardiovascular Disease, Risk factors and intervention. Radcliffe Medical Press, Oxford, 1993: 171-183.

13. Robinson JG, Leon AS. The prevention of cardiovascular disease. Emphasis on secondary prevention. Med Clin North Am, 1994, 78: 69-98.
14. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Diabetes Care, 1993, 16: 434-444.
15. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1987, 37: 1595-1607.
16. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Diabetes Care, 1997, 20: 614-620.